

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Methotrexat Accord 25 mg/ml injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2 ml roztoku obsahují methotrexatum 50 mg.  
20 ml roztoku obsahuje methotrexatum 500 mg.  
40 ml roztoku obsahuje methotrexatum 1000 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

4,801 mg/ml (0,208 mmol/ml) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý žlutý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Akutní lymfoblastická leukemie, profylaxe meningeální leukemie, Nehodgkinské lymfomy, osteosarkom, adjuvantní léčba a léčba pokročilého onemocnění u karcinomu prsu, metastatický nebo rekurentní karcinom hlavy a krku, choriokarcinom a podobná trofoblastická onemocnění, pokročilý karcinom močového měchýře.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### UPOZORNĚNÍ

Má-li být methotrexát použit k léčbě **nádorového onemocnění**, musí být dávka pečlivě upravena dle plochy povrchu těla.

Po podání **nesprávně vypočtené dávky** byly hlášeny případy fatální intoxikace. Zdravotníci a pacienti mají být plně informováni o toxických účincích.

Léčba má být zahájena lékařem s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě cytostatiky nebo na základě konzultace s takovým lékařem.

Methotrexát lze podávat intramuskulárně, intravenózně, intraarteriálně nebo intratekálně. Dávkování se obvykle počítá na m<sup>2</sup> plochy tělesného povrchu nebo na základě tělesné hmotnosti. Dávky nad 100 mg methotrexátu vždy vyžadují následné podání kyseliny folinové (viz Záchranná léčba kalcium-folinátem).

Způsob podání a doporučené dávkování methotrexátu se u různých indikací výrazně liší. Některá dávkovací schémata často používaná u různých indikací jsou uvedena níže. Žádné z těchto schémat nelze v tuto chvíli považovat za standardní. Vzhledem k tomu, že se způsob podání a doporučené dávkování methotrexátu ve vysokých a nízkých dávkách liší, jsou uvedena pouze nejčastěji používaná doporučení. Dávkování, způsob podání a sekvence podávání se řídí aktuálně publikovanými léčebnými protokoly.

Methotrexát lze podat jako konvenční nízkodávkovou terapii, terapii ve středně vysokých dávkách, vysokodávkovou terapii a intratekálně.

*Konvenční terapie nízkými dávkami:* 15–50 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla za týden intravenózně nebo intramuskulárně v jedné nebo více dávkách. 40–60 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla (u karcinomu hlavy a krku) jednou týdně jako intravenózní bolusová injekce.

*Terapie středně vysokými dávkami:* Mezi 100 mg/m<sup>2</sup> až 1 000 mg/m<sup>2</sup> povrchu těla v jednorázové dávce. U pokročilého spinocelulárního karcinomu a karcinomu močového měchýře lze použít středně vysoké dávky methotrexátu až do 100–200 mg/m<sup>2</sup>. (Viz Záchranná léčba kalcium-folinátem)

*Vysokodávková terapie:* U několika maligních onemocnění, včetně maligního lymfomu, akutní lymfoblastické leukemie, osteosarkomu a metastatického choriokarcinomu lze během 24 hodin podat dávku až 1 000 mg methotrexátu a více na m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Podávání kyseliny folinové musí být zahájeno 10–15 mg (6–12 mg/m<sup>2</sup>) podanými během 12–24 hodin od zahájení léčby methotrexátem (dále postupujte podle léčebných protokolů, viz Záchranná léčba kalcium-folinátem).

#### Záchranná léčba kalcium-folinátem

Režim záchranné léčby kalcium-folinátem je diktován dávkovacím protokolem methotrexátu, protože dávkovací režimy záchranné léčby kalcium-folinátem do značné míry závisí na dávkování a způsobu podávání středně vysokých nebo vysokých dávek methotrexátu. Pro určení dávkování a způsobu podání kalcium-folinátu je proto nejlepší odkázat se na použitý léčebný protokol pro středně vysoké nebo vysoké dávky methotrexátu.

Kromě podání kalcium-folinátu jsou nedílnou součástí záchranné léčby kalcium-folinátem opatření zajišťující rychlé vyloučení methotrexátu (udržování vysokého výdeje moči a alkalizace moči). Pomocí denního měření sérového kreatininu je třeba monitorovat renální funkce.

## Dospělí

### Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)

V nízkých dávkách je methotrexát aplikován v rámci komplexních léčebných protokolů k udržení remise u dospělých s akutní lymfoblastickou leukemií. Jednorázové dávky se obvykle pohybují v rozmezí 20–40 mg/m<sup>2</sup> methotrexátu. Udržovací dávka u ALL je 15–30 mg/m<sup>2</sup> jednou nebo dvakrát týdně.

Další příklady:

- 3,3 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s jiným cytostatikem jednou denně po dobu 4–6 týdnů.
- 2,5 mg/kg každý týden.
- Vysokodávkový režim v rozmezí 1–12 g/m<sup>2</sup> (i.v. 1–6 h) opakovaně každé 1–3 týdny.
- 20 mg/m<sup>2</sup> v kombinaci s jinými cytostatiky jednou týdně.

### Karcinom prsu

Opakované podávání kombinace cyklofosfamidu, methotrexátu a fluoruracilu se používá jako adjuvantní léčba po radikální mastektomii u primárního karcinomu prsu s pozitivními axilárními lymfatickými uzlinami. Methotrexát se podává intravenózně v dávce 40 mg/m<sup>2</sup> první a osmý den cyklu. Léčba se opakuje v 3týdenních intervalech. K léčbě pokročilého karcinomu prsu lze methotrexát v intravenózních dávkách 10–60 mg/m<sup>2</sup> přidat do cyklicky podávaných kombinací s jinými cytotoxickými přípravky.

## **Osteosarkom**

Efektivní adjuvantní chemoterapie vyžaduje podání několika cytotoxických chemoterapeutik. Kromě vysokých dávek methotrexátu se záchranou léčbou kalcium-folinátem lze podat doxorubicin, cisplatinu a kombinaci bleomycinu, cyklofosfamidů a daktinomycinu (BCD). Methotrexát se používá ve vysokých dávkách (8 000–12 000 mg/m<sup>2</sup>) jednou týdně. Jestliže touto dávkou nelze na konci infuze dosáhnout skutečné sérové koncentrace 10<sup>-3</sup> mol/l, lze dávku při další léčbě zvýšit na 15 g/m<sup>2</sup>. Je nezbytné podávat záchranou léčbu kalcium-folinátem. Methotrexát se také používá v monoterapii v případech metastazujícího osteosarkomu.

## **Starší pacienti**

S narůstajícím věkem dochází k poklesu funkce jater a ledvin a snižování zásob folinátu, a proto je u starších pacientů třeba zvážit snížení dávky.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Methotrexát je u pacientů s poruchou funkce ledvin třeba používat opatrně. Dávkovací režimy je nutné upravit podle clearance kreatininu a koncentrací methotrexátu v séru.

- Je-li clearance kreatininu (v ml/min) > 50, lze podat 100 % dávky methotrexátu.
- Je-li clearance kreatininu (v ml/min) 20–50, lze podat 50 % dávky methotrexátu.
- Je-li clearance kreatininu (v ml/min) < 20, methotrexát nesmí být podán.

### Pacienti s poruchou funkce jater

Pacientům s významným probíhajícím nebo předchozím onemocněním jater, zvláště bylo-li způsobeno alkoholem, má být methotrexát podáván s velkou opatrností, pokud vůbec. Jsou-li hodnoty bilirubinu > 5 mg/dl (85,5 μmol/l), je methotrexát kontraindikován.

## **Pediatrická populace**

Methotrexát má být používán s opatrností u pediatrických pacientů. Léčba se má řídit aktuálně zveřejněnými léčebnými protokoly pro děti (viz bod 4.4).

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Závažná porucha funkce jater (viz bod 4.2).
- Abúzus alkoholu.
- Závažná porucha funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 20 ml/min, viz bod 4.2).
- Stávající krevní dyskrázie, jako je hypoplazie kostní dřeně, leukopenie, trombocytopenie nebo významná anémie.
- Závažné, akutní nebo chronické infekce jako je tuberkulóza a HIV.
- Vředy v dutině ústní a známá aktivní gastrointestinální vředová choroba.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Souběžná vakcinace živými vakcínami.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Ve spojení s intravenózním a intratekálním podáním byla hlášena fatální toxicita z důvodu chybného výpočtu dávky. Při výpočtu dávky je třeba postupovat obzvláště opatrně (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Vzhledem k riziku závažných toxických reakcí (které mohou být fatální) musí být methotrexát používán pouze u život ohrožujících neoplastických onemocnění. V průběhu léčby maligních chorob methotrexátem byly hlášeny případy úmrtí. Je třeba, aby lékař informoval pacienta o rizicích spojených s léčbou a aby byl pacient lékařem nepřetržitě monitorován.

## **Fertilita**

Bylo hlášeno, že methotrexát u člověka během léčby a po krátké období po jejím přerušení způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu, přičemž způsobuje narušení fertility, a postihuje spermatogenezi a oogenezi během období léčby – tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby reverzibilní.

## **Teratogenita – reprodukční riziko**

Methotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a fetální malformace. Proto je nutné se ženami ve fertilním věku probrat možné účinky na reprodukci, přerušení těhotenství a kongenitální malformace (viz bod 4.6). Před užíváním přípravku Methotrexat Accord je nutné u neonkologických indikací vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce.

Antikoncepce u mužů viz bod 4.6.

## **Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)**

U pacientů užívajících methotrexát byly hlášeny případy progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), a to zejména při kombinaci s jinými imunosupresivy. PML může být fatální a má se vzít v úvahu při diferenciální diagnostice u imunosuprimovaných pacientů s novým výskytem nebo zhoršením neurologických příznaků.

## **Syndrom nádorového rozpadu**

Podobně jako jiné cytotoxické látky, může methotrexát u pacientů s rychle rostoucími nádory vyvolat syndrom nádorového rozpadu. Vhodná podpurná léčba a farmakologická opatření mohou pomoci takovým komplikacím předejít nebo je zmírnit.

## **Methotrexát a NSAID**

V souvislosti se souběžnou léčbou methotrexátem (obvykle ve vysoké dávce) a nesteroidními protizánětlivými látkami (NSAID) byla hlášena neočekávaná závažná (včetně fatální) myelosuprese, aplastická anémie a gastrointestinální toxicita (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

## **Fotosenzitivita**

U některých jedinců užívajících methotrexát byla pozorována fotosenzitivita projevující se jako silné spálení sluncem (viz bod 4.8). Je nutné se vyhýbat expozici intenzivnímu slunečnímu světlu nebo UV záření, pokud to není indikováno ze zdravotních důvodů. Pacienti by měli používat vhodné prostředky k ochraně před intenzivním slunečním světlem.

Souběžná léčba methotrexátem a aplikace radioterapie může zvýšit riziko nekrózy měkkých tkání a osteonekrózy.

Intratekální a intravenózní podání methotrexátu může vést k akutní encefalitidě a akutní encefalopatii, které mohou být fatální. U pacientů s periventrikulárním CNS lymfomem, kterým byl methotrexát podáván intratekálně, byla hlášena mozková herniace.

## **Methotrexát a pleurální efuze/ascites**

Methotrexát je z nahromaděných tekutin (např. pleurální efuze, ascites) eliminován pomalu. To vede k prodloužení terminálního eliminačního poločasu a neočekávané toxicitě. U pacientů s významným městnáním tekutin se před zahájením léčby doporučuje drenáž tekutin a sledování plazmatické hladiny methotrexátu.

Pokud dojde k rozvoji stomatitidy, průjmu, hematemy nebo k vylučování černé stolice, je třeba léčbu methotrexátem ukončit z důvodu nebezpečí hemoragické enteritidy nebo úmrtí pro intestinální perforaci nebo dehydrataci (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Stavy spojené s nedostatkem kyseliny listové mohou zvyšovat nebezpečí toxicity methotrexátu.

Při intratekálním podání nebo při podávání vysokých dávek nesmí být methotrexát mísen s roztoky, které obsahují konzervační látky (viz také bod 6.6).

U malých dětí se nedoporučuje používat roztoky methotrexátu, které obsahují konzervační látku benzylalkohol. Po intravenózní léčbě malých dětí roztoky obsahujícími konzervační látku benzylalkohol byl hlášen rozvoj syndromu lapavého dechu (gasping syndrom) vedoucí k úmrtí. Mezi příznaky patří rychlý nástup dýchacích obtíží, hypotenze, bradykardie a kardiovaskulární kolaps.

### **Infekce a imunologická onemocnění**

Methotrexát musí být používán s velkou opatrností při aktivní infekci a je obvykle kontraindikován u pacientů s manifestní supresí imunitní odpovědi nebo u kterých je imunodeficit prokázán laboratorními testy.

Může se objevit pneumonie (která může v některých případech vést k respiračnímu selhání). V souvislosti s léčbou methotrexátem se mohou vyskytnout potenciálně fatální oportunní infekce včetně pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii*. Pokud pacient vykazuje plicní příznaky, je třeba vzít v úvahu možnost pneumonie způsobené *Pneumocystis jirovecii* (viz bod 4.8).

### **Imunizace**

Methotrexát může narušovat výsledky imunologických testů. Imunizace po očkování může být při léčbě methotrexátem méně účinná. V přítomnosti inaktivních, chronických infekcí (např. herpes zoster, tuberkulóza, hepatitida B nebo C) je vzhledem k možné aktivaci třeba postupovat obzvláště opatrně. Imunizace živými viry se obvykle nedoporučuje.

### **Monitorování léčby**

Pacienti léčení methotrexátem musí být pečlivě sledováni, aby bylo možné okamžitě odhalit případné toxické účinky. Analýzy před léčbou musí zahrnovat krevní obraz včetně diferenciálního rozpočtu a počtu trombocytů, hladiny jaterních enzymů, vyšetření hepatitidy B a C a provedení testů renálních funkcí a rentgenu plic. Toxické účinky methotrexátu se mohou vyskytnout i při nízkých dávkách a je proto důležité léčené pacienty pečlivě sledovat. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny včas, je většina z nich reverzibilní.

Pacienta je třeba sledovat po zahájení léčby nebo při změně dávky, nebo během období, ve kterém existuje zvýšené riziko zvýšení hladin methotrexátu (např. při dehydrataci).

Podle potřeby se musí provádět biopsie kostní dřeně.

**Sledování sérových hladin methotrexátu** může významně snížit toxicitu methotrexátu a je proto nezbytné pravidelně monitorovat sérové hladiny methotrexátu v závislosti na dávkování a léčebném protokolu.

**Leukopenie a trombocytopenie** se obvykle objevují 4–14 dní po podání methotrexátu. Ve vzácných případech může dojít k relapsu leukopenie 12–21 dní po podání methotrexátu. Terapie methotrexátem má pokračovat pouze pokud přínosy převáží rizika závažné myelosuprese (viz bod 4.2).

**Útlum krvetvorby:** Útlum krvetvorby vyvolaný methotrexátem se může objevit náhle a při zdánlivě bezpečných dávkách. V případě jakéhokoli významného poklesu počtu leukocytů nebo trombocytů musí být léčba okamžitě ukončena a zahájena vhodná podpurná léčba. Pacienti musí být poučeni, aby hlásili všechny známky a příznaky svědčící o infekci. U pacientů, kteří souběžně užívají hematotoxickou léčbu (např. leflunomid), je třeba pečlivě sledovat krevní obraz a trombocyty.

**Testy jaterních funkcí:** Zvláštní pozornost je třeba věnovat vzniku jaterní toxicity. Pokud se objeví jakékoli abnormality testů jaterních funkcí nebo jaterní biopsie nebo pokud takové abnormality vzniknou během léčby, nemá být léčba zahájena nebo má být ukončena. Tyto abnormality by se měly během dvou týdnů vrátit k normálu; poté lze v léčbě pokračovat, pokud to ošetřující lékař uzná za vhodné. K tomu, zda opakované testy biochemie jaterních funkcí nebo propeptid kolagenu typu III mohou dostatečně detekovat hepatotoxicitu, je zapotřebí dalšího výzkumu. Takové vyšetření by mělo odlišit pacienty, kteří nemají žádné rizikové faktory a pacienty, u nichž jsou rizikové faktory přítomny, např. nadměrná konzumace alkoholu v anamnéze, trvalé zvýšení hladin jaterních enzymů, jaterní onemocnění v anamnéze, rodinná anamnéza dědičných jaterních onemocnění, diabetes mellitus, obezita nebo kontakt s hepatotoxickými léčivými přípravky či chemikáliemi v anamnéze a dlouhodobá léčba methotrexátem či kumulativními dávkami 1,5 g nebo vyššími.

Screening jaterních enzymů v séru: u 13–20 % pacientů bylo hlášeno přechodné zvýšení hladin aminotransferáz na dvojnásobek nebo trojnásobek horní hranice normálu. V případě trvalého zvýšení jaterních enzymů má být zváženo snížení dávky nebo ukončení terapie.

### **Inzulin-dependentní diabetes**

Pacienti trpící inzulin dependentním diabetem mají být pečlivě monitorováni z důvodu možného výskytu jaterní cirhózy nebo zvýšení hladin aminotransferáz.

*Pokud to není naprosto nezbytné*, nemají být, vzhledem k potenciálně toxickým účinkům na játra, během léčby methotrexátem podávány další hepatotoxické léčivé přípravky, a pacienti se mají vyhnout konzumaci alkoholu nebo ji mají významně omezit (viz bod 4.5). U pacientů, kteří souběžně užívají jiné hepatotoxické léčivé přípravky (např. leflunomid), je třeba pečlivěji sledovat hladiny jaterních enzymů. Totéž je třeba zvážit, je-li souběžně podávána hematotoxická léčba.

U pacientů, kterým je podáván methotrexát v nízkých dávkách, se mohou vyskytnout maligní lymfomy; v takovém případě musí být léčba methotrexátem ukončena. Pokud nedojde k samovolnému ústupu lymfomu, je nutné zahájit cytotoxickou léčbu.

**Funkce ledvin:** Léčba methotrexátem má být u pacientů s poruchou funkce ledvin monitorována pomocí vyšetření renálních funkcí a analýzy moči, neboť eliminace methotrexátu je při porušené funkci ledvin nižší, což může vést k závažným nežádoucím účinkům.

U pacientů s možnou poruchou funkce ledvin (např. starší pacienti) je nutné funkci ledvin pečlivě sledovat. To platí především při souběžném podání léčivých přípravků, které ovlivňují exkreci methotrexátu a mohou způsobit poškození ledvin (např. nesteroidní protizánětlivé léky) nebo které mohou vést k poruše krvevotvorby. Dehydratace může toxicitu methotrexátu rovněž zvyšovat. Doporučuje se alkalizace moči a zvýšení diurézy.

**Dýchací systém:** Může se vyskytnout akutní nebo chronická intersticiální pneumonitida, často spojená s krevní eozinofilií, přičemž hlášena byla i úmrtí. Příznaky typicky zahrnují dyspnoi, kašel (obzvláště suchý, neproduktivní kašel) a horečku, jejíž výskyt by měl být monitorován při každé kontrolní návštěvě. Pacienty je třeba informovat o riziku pneumonitidy a poučit je, že pokud u nich dojde k rozvoji přetrvávajícího kašle nebo dyspnoe, mají okamžitě kontaktovat ošetřujícího lékaře.

Kromě toho byla při užívání methotrexátu v revmatologických a souvisejících indikacích hlášena plicní alveolární hemoragie. Tato příhoda může být také provázena vaskulitidou a dalšími komorbiditami. Při podezření na plicní alveolární hemoragii je třeba zvážit okamžité vyšetření k potvrzení diagnózy.

U pacientů s plicními příznaky je třeba léčbu methotrexátem ukončit a provést důkladné vyšetření (včetně rentgenu plic) k vyloučení infekce. Pokud existuje podezření na to, že má pacient plicní chorobu vyvolanou methotrexátem, je třeba zahájit léčbu kortikosteroidy a léčbu methotrexátem znovu nezahajovat.

Plicní příznaky vyžadují rychlou diagnózu a ukončení léčby methotrexátem. Pneumonitida se může objevit při jakékoli dávce.

**Vitaminové přípravky** nebo jiné přípravky obsahující kyselinu listovou, kyselinu folinovou nebo jejich deriváty mohou snížit účinnost methotrexátu.

### **Děti**

Methotrexát má být u pediatrických pacientů používán s opatrností. Léčba se má řídit aktuálně publikovanými léčebnými protokoly pro děti. Byla hlášena závažná neurotoxicita, často se manifestující jako generalizované nebo fokální záchvaty, přičemž jejich frekvence je nečekaně vyšší u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií, kteří byli léčeni středně vysokými dávkami intravenózního methotrexátu (1 g/m<sup>2</sup>). U symptomatických pacientů byly na diagnostických zobrazovacích vyšetřeních často patrné leukoencefalopatie a/nebo mikroangiopatické kalcifikace.

### **Starší pacienti**

Vzhledem ke zhoršení funkce jater a ledvin i snížení zásob kyseliny listové, má být u starších pacientů zváženo podávání relativně nízkých dávek. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni pro výskyt časných známek toxicity.

### **Sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 345,59 mg sodíku v maximální doporučené denní dávce, což odpovídá 17,27 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Ciprofloxacin*

Vylučování methotrexátu může být sníženo (zvýšené riziko toxicity).

### *Nesteroidní protizánětlivá léčiva (NSAID).*

Nesteroidní protizánětlivá léčiva nesmí být podávána před nebo souběžně s vysokými dávkami methotrexátu, které se používají k léčbě onemocnění jako je osteosarkom. Souběžné podávání nesteroidních protizánětlivých léčiv a methotrexátu ve vysokých dávkách vedlo dle hlášení ke zvýšení hladin methotrexátu, které se také déle udržely, což vedlo k úmrtí z důvodu závažné hematologické a gastrointestinální toxicity. Po podání nesteroidních protizánětlivých léčiv a salicylátů u zvířecích modelů bylo hlášeno snížení tubulární sekrece methotrexátu, což může v důsledku vyšších hladin methotrexátu zvyšovat jeho toxicitu. Souběžná léčba nesteroidními protizánětlivými léčivy a nízkými dávkami methotrexátu musí být proto podávána s opatrností.

### *Oxid dusný*

Použití oxidu dusného potencuje účinek methotrexátu na metabolismus folátů, což vede ke zvýšené toxicitě projevující se těžkou nepředvídatelnou myelosupresí a stomatitidou a v případě intratekálního podání k zvýšené závažné a nepředvídatelné neurotoxicitě. I když lze tento účinek omezit podáním kalcium-folinátu, je třeba se vyhnout souběžnému používání oxidu dusného a methotrexátu.

### *Leflunomid*

Methotrexát v kombinaci s leflunomidem může zvyšovat riziko pancytopenie.

### *Probenecid*

Probenecid snižuje renální tubulární transport a jeho použití společně s methotrexátem je proto nutné se vyhnout.

### *Peniciliny*

Peniciliny mohou snižovat renální clearance methotrexátu. V kombinaci s vysokými a nízkými dávkami methotrexátu byla pozorována hematologická a gastrointestinální toxicita.

### *Perorální antibiotika*

Perorální antibiotika, jako jsou tetracykliny, chloramfenikol a neabsorbovatelná širokospektrá antibiotika, mohou snižovat intestinální absorpci methotrexátu nebo interferovat s enterohepatální cirkulací inhibicí střevní mikroflóry, a tak ovlivňovat metabolismus methotrexátu zprostředkovaný bakteriemi. Trimethoprim/sulfamethoxazol v ojedinělých případech zvyšoval u pacientů léčených methotrexátem myelosupresi, pravděpodobně kvůli snížené tubulární sekreci a/nebo aditivnímu antifolátovému účinku.

### *Chemoterapeutika*

Při podávání vysokých dávek methotrexátu v kombinaci s potenciálně nefrotoxickými chemoterapeutiky (např. cisplatinou) bylo pozorováno zvýšení renální toxicity.

### *Radioterapie*

Souběžná léčba methotrexátem a radioterapií může zvýšit riziko nekrózy měkkých tkání a osteonekrózy.

### *Cytarabin*

Souběžná léčba cytarabinem a methotrexátem může zvyšovat riziko závažných neurologických nežádoucích účinků od bolesti hlavy po paralýzu, kóma a příhody podobné cévní mozkové příhodě.

### *Hepatotoxické přípravky*

Riziko zvýšené hepatotoxicity při podávání methotrexátu souběžně s jinými hepatotoxickými přípravky nebylo dosud zkoumáno. Hepatotoxicita však byla v těchto případech hlášena. U pacientů, kterým je podávána souběžná léčba léčiv se známým hepatotoxickým účinkem (např. leflunomid, azathioprin, sulfasalazin, retinoidy), musí být pečlivě monitorovány známky jakéhokoli zvýšení hepatotoxicity.

### *Hematotoxické přípravky*

Podávání dalších hematotoxických léčivých přípravků zvyšuje pravděpodobnost závažných hematotoxických nežádoucích účinků methotrexátu. Souběžné podávání metamizolu a methotrexátu může zvýšit hematotoxický účinek methotrexátu, a to hlavně u starších pacientů. Z tohoto důvodu nemají být tyto přípravky používány souběžně.

### *Theofylin*

Methotrexát může snižovat clearance theofylinu. Hladiny theofylinu musí být proto během souběžné léčby s methotrexátem monitorovány.

### *Merkaptopurin*

Methotrexát zvyšuje plazmatické koncentrace merkaptopurinu. Při kombinaci methotrexátu a merkaptopurinu proto může být nutné upravit dávku.

### *Léčiva se silnou vazbou na plazmatické bílkoviny*

Methotrexát se částečně váže na sérový albumin. Jiné, silně se vážící léčivé přípravky, jako jsou salicyláty, fenylobutazon, fenytoin a sulfonamidy, mohou zvyšovat toxicitu methotrexátu jeho vyvázáním.

### *Furosemid*

Vzhledem ke kompetitivní inhibici tubulární sekrece může souběžné podávání furosemidu a methotrexátu vést ke zvýšení hladin methotrexátu.

### *Vitaminy*

Vitaminové přípravky obsahující kyselinu listovou nebo její deriváty mohou způsobovat sníženou odpověď na systémově podávaný methotrexát. Stav spojený s nedostatkem kyseliny listové však mohou zvyšovat riziko toxicity methotrexátu.

### *Inhibitory protonové pumpy*



Literární údaje ukazují, že současné podávání inhibitorů protonové pumpy a methotrexátu, zejména ve vysokých dávkách, může vést ke zvýšeným a déle trvajícím plazmatickým hladinám methotrexátu a/nebo jeho metabolitů, což může vést k toxicitě methotrexátu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u žen

Ženy nesmějí v průběhu léčby methotrexátem otěhotnět, proto je nutné, aby během léčby a alespoň 6 měsíců poté používaly účinnou antikoncepci (viz bod 4.4). Před zahájením léčby musejí být ženy ve fertilním věku informovány o riziku malformací spojených s methotrexátem a je nutno s určitostí vyloučit stávající těhotenství pomocí vhodných prostředků, např. těhotenským testem. Během léčby je třeba těhotenský test opakovat tak často, jak je to z klinického hlediska nutné (např. po každém vynechání antikoncepce). Pacientky ve fertilním věku je nutno poučit o prevenci a plánování těhotenství.

##### Antikoncepce u mužů

Není známo, zda je methotrexát přítomen ve spermatu. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že methotrexát je genotoxický, proto nelze zcela vyloučit riziko genotoxických účinků na spermie. Omezené klinické důkazy nenaznačují zvýšené riziko malformací či spontánního potratu po paternální expozici methotrexátu podávaného v nízké dávce (méně než 30 mg/týden). U vyšších dávek neexistuje dostatečné množství údajů pro odhad rizik malformací nebo spontánního potratu po paternální expozici.

Jako preventivní opatření se u sexuálně aktivních mužů nebo jejich partnerek doporučuje používání spolehlivé antikoncepce během léčby muže a po dobu minimálně 3 měsíců po ukončení podávání methotrexátu. Muži během léčby methotrexátem a po dobu 3 měsíců po přerušení podávání methotrexátu nesmí darovat sperma.

##### Těhotenství

Podávání methotrexátu v průběhu těhotenství je u neonkologických indikací kontraindikováno. Pokud by však během léčby methotrexátem a až do šesti měsíců poté došlo k otěhotnění, je nutno, aby lékař informoval ženu o riziku škodlivého vlivu léčby na dítě, přičemž k potvrzení normálního vývoje plodu je nutné provést ultrasonografické vyšetření. Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že podávání methotrexátu je spojeno s reprodukční toxicitou, zejména v prvním trimestru (viz bod 5.3). Methotrexát má u člověka teratogenní účinky. Bylo hlášeno, že může způsobit úmrtí plodu, vést k potratu a/nebo vzniku kongenitálních malformací (např. kraniofaciálních, kardiovaskulárních, vad centrálního nervového systému a končetin).

Methotrexát má u člověka silně teratogenní účinky, přičemž v případě expozice během těhotenství existuje zvýšené riziko spontánních potratů, intrauterinní růstové retardace a kongenitálních malformací.

- Spontánní potraty byly hlášeny u 42,5 % těhotných žen léčených methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 22,5 % těhotných žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.
- Závažné vrozené vady se vyskytly u 6,6 % živě narozených dětí u žen léčených během těhotenství methotrexátem podávaným v nízké dávce (méně než 30 mg/týden) oproti 4 % živě narozených dětí u žen se stejným onemocněním léčených jinými přípravky než methotrexátem.

K dispozici není dostatečné množství údajů ohledně expozice methotrexátu v dávce vyšší než 30 mg/týden během těhotenství, očekává se však vyšší výskyt spontánních potratů a kongenitálních malformací, zejména u dávek často užívaných v onkologických indikacích.

V případech, kdy bylo podávání methotrexátu před početím ukončeno, byl hlášen normální průběh těhotenství.

Při použití v onkologických indikacích se methotrexát nemá podávat během těhotenství, zejména v prvním trimestru těhotenství. V každém individuálním případě je nutno zvážit přínos léčby oproti možnému riziku pro plod. Pokud je přípravek používán během těhotenství, nebo jestliže pacientka otěhotní při užívání methotrexátu, je nutno pacientku informovat o možném riziku pro plod.

#### Kojení

Methotrexát přechází do mateřského mléka v množstvích, která i v terapeutických dávkách představují riziko pro kojení. Kojení musí být proto před zahájením léčby methotrexátem přerušeno.

#### Fertilita

Methotrexát ovlivňuje spermatogenezi a oogenezi a může snižovat fertilitu. U člověka bylo hlášeno, že methotrexát způsobuje oligospermii, poruchu menstruace a amenoreu. Tyto účinky jsou pravděpodobně po přerušení léčby ve většině případů reverzibilní. U onkologických indikací se doporučuje, aby ženy, které plánují otěhotnět, pokud možno navštívily před léčbou genetické poradní centrum a muži si před zahájením léčby vyžádali informace o uchování spermatu, jelikož methotrexát může být ve vysokých dávkách genotoxický (viz bod 4.4).

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k tomu, že se jako nežádoucí účinek může objevit únava a závrať, může být schopnost reagovat a posoudit situaci narušena, což je třeba vzít v úvahu např. při řízení dopravních prostředků nebo vykonávání činností vyžadujících vysoký stupeň přesnosti.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### *Konvenční a vysokodávková terapie*

Frekvence a stupeň závažnosti nežádoucích účinků závisí na podané dávce, délce expozice a způsobu podávání, přičemž nežádoucí účinky byly pozorovány při všech dávkách a mohou se objevit kdykoli během léčby. Pokud jsou nežádoucí účinky odhaleny v počátečním stadiu, je většina z nich reverzibilní. Pokud se objeví závažné reakce, je dávku třeba snížit nebo přerušit léčbu a zahájit příslušná opatření (viz bod 4.9). Znovuzahájení léčby methotrexátem má být provedeno opatrně a po pečlivém zvážení, zda je další léčba nutná. Je nutné pečlivě sledovat případný opětovný výskyt toxicity.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří ulcerózní stomatitida, leukopenie, nauzea a nadýmání. Dalšími často hlášenými nežádoucími účinky jsou pocit nemoci (pacient se necítí dobře), neobvyklá únava, třesavka a horečka, závrať, snížená odolnost proti infekcím. Léčba kyselinou folinovou v průběhu terapie vysokými dávkami může řadu nežádoucích účinků zmírňovat nebo zabráňovat jejich vzniku. Pokud má pacient známky leukopenie, doporučuje se dočasně přerušit léčbu.

| <b>Třídy<br/>orgánových<br/>systémů</b> | <b>Velmi časté<br/>(<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Časté<br/>(<math>\geq 1/100</math> až<br/>&lt; 1/10)</b> | <b>Méně časté<br/>(<math>\geq 1/1\,000</math> až<br/>&lt; 1/100)</b> | <b>Vzácné<br/>(<math>\geq 1/10\,000</math><br/>až<br/>&lt; 1/1\,000)</b> | <b>Velmi<br/>vzácné<br/>(<math>&lt; 1/10\,000</math>)</b>   | <b>Není<br/>známo (z<br/>dostupných<br/>údajů nelze<br/>určit)</b> |
|---|---|---|--|--|---|--|
| Infekce a<br>infestace                  |   | Herpes zoster   |  |  | Sepse,<br>oportunní<br>infekce (v<br>některých<br>případech<br>mohou být<br>fatální),<br>infekce<br>způsobené |  |

|                                     |  |  |   |   |  |                   |
|-------------------------------------|--|--|---|---|--|-------------------|
|                                     |  |  |   |   | cytomegalovirem  |                   |
| Srdeční poruchy                     |  |  |   | Perikarditida, perikardiální efuze, perikardiální tamponáda                                     |  |                   |
| Poruchy krve a lymfatického systému |  | Leukocytopenie, trombocytopenie a anémie | Pancytopenie, agranulocytóza, poruchy krvetvorby            | Megaloblastická anémie  | Závažné případy útlumu kostní dřeně, aplastická anémie lymfadenopatie, eozinofilie a neutropenie, lymfoproliferativní onemocnění                               | Krvácení, hematom |
| Poruchy imunitního systému          |  |  | Anafylaktoidní reakce, alergická vaskulitida                |   | Imunosuprese, hypogamaglobulinemie   |                   |
| Psychiatrické poruchy               |  |  |   |   | Nespavost, kognitivní dysfunkce  | Psychóza          |
| Poruchy nervového systému           |  | Bolest hlavy, únava, ospalost            | Vertigo, zmatenost, deprese, záchvaty, křeče, encefalopatie | Závažné poruchy vidění, změny nálady, paréza, vliv na řeč včetně dysartrie a afázie, myelopatie | Bolest, svalová slabost nebo parestezie končetin, myastenie, změny vnímání chutí (kovová chuť), meningismus (paralýza, zvracení), akutní aseptická meningitida |                   |
| Poruchy oka                         |  |  |   | Poruchy zraku, rozmazané vidění   | Konjunktivitida, retinopatie, přechodná slepota/ztráta zraku,  |                   |

|   |  |  |   |   |  |                      |
|---|--|--|---|---|--|----------------------|
|   |  |  |   |   | periorbitální otok, blefaritida, epifora, fotofobie  |                      |
| Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) |  |  | Jednotlivé případy lymfomu, který v mnoha případech po ukončení léčby methotrexátem ustoupil. |   | Syndrom nádorového rozpadu   |                      |
| Cévní poruchy   |  |  | Vaskulitida   | Hypotenze, trombo-embolické příhody (včetně arteriální a cerebrální trombózy, trombo-flebitidy, hluboké žilní trombózy, retinální žilní trombózy, plicní embolie) |  | Edém mozku, petechie |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy                              |  | Plicní komplikace v důsledku intersticiální alveolitidy/ pneumonitidy a s tím spojená úmrtí (nezávislé na dávce a délce léčby methotrexátem). Typickými příznaky mohou být: celkový pocit nemoci suchý, dráždivý kašel; dušnost progredující | Plicní fibróza  | Faryngitida, apnoe, bronchiální astma   | Pneumonie způsobená <i>Pneumocystis jirovecii</i> , dušnost, chronická obstrukční plicní nemoc. Byly rovněž pozorovány infekce včetně pneumonie. Pleurální výpotek | Akutní plicní edém   |

|                                |   |  |  |  |   |                     |
|--------------------------------|---|--|--|--|---|---------------------|
|                                |   | do klidové dyspnoe, bolest na hrudi, horečka. Pokud existuje podezření na takové komplikace, je nutné okamžitě přerušit léčbu methotrexátem a vyloučit infekce (včetně pneumonie). |  |  |   |                     |
| Gastrointestinální poruchy     | Ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, bolest břicha, zánět a ulcerace sliznice v ústech a hrdle (obzvlášť během prvních 24–48 hodin po podání methotrexátu). Stomatitida, dyspepsie | Průjem (obzvlášť během prvních 24–48 hodin po podání methotrexátu)   | Gastrointestinální krvácení a vředy, pankreatitida   | Gingivitida, enteritida, meléna (krev ve stolici), malabsorpce | Hematemaze (zvracení krve), toxické megakolon   | Toxické megakolon   |
| Poruchy jater a žlučových cest | Zvýšení hodnot jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza a bilirubin)   |  | Rozvoj jaterní steatózy, fibrózy a cirhózy (objevuje se často i přes pravidelně sledované normální hladiny jaterních enzymů); diabetické komplikace; | Akutní hepatitida a hepatotoxicita                             | Reaktivace chronické hepatitidy, akutní degenerace jater. Dále byla pozorována hepatitida způsobená herpes simplex a porucha funkce jater (viz také | Poruchy metabolismu |

|   |  |                          |   |  |   |   |
|---|--|--------------------------|---|--|---|---|
|   |  |                          | pokles hladiny sérového albuminu  |  | poznámky týkající se biopsie jater v bodě 4.4)  |   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        |  | Exantém, erytém, svědění | Kopřivka, zvýšená pigmentace kůže, vypadávání vlasů, zvýšení počtu revmatických uzlíků, herpes zoster, bolestivé léze psoriatických ložisek, závažné toxické reakce: vaskulitida, herpetiformní kožní erupce, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), fotosenzitivní reakce | Zvýšené pigmentové změny na nehtech, akné, petechie, ekchymózy, erythema multiforme, kožní erytematózní výsevy | Furunkulóza, teleangiektázie, akutní paronychium, Dále byly hlášeny nokardióza, histoplazmóza a kryptokoková mykóza a diseminovaný herpes simplex. Alergická vaskulitida, hidradenitida | Kožní exfoliace / exfoliativní dermatitida, kožní nekróza                   |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň |  |                          | Osteoporóza, artralgie, myalgie   | Únavová zlomenina  |   | Osteonekróza za čelisti (sekundární při lymfoproliferativních onemocněních) |
| Poruchy ledvin a močových cest                      |  |                          | Zánět a ulcerace močového měchýře (případně s hematurií), dysurie   | Renální selhání, oligurie, anurie, azotemie, hyperurikemie, zvýšené sérové hladiny kreatininu a urey           | Proteinurie   |   |

|   |  |  |   |                   |  |  |
|---|--|--|---|-------------------|--|--|
| Poruchy reprodukčního systému a prsu      |  |  | Zánět a ulcerace vaginy                                       |                   | Ztráta libida, impotence, oligospermie, poruchy menstruace, vaginální výtok, infertilita, gynekomastie |  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace |  |  | Závažné alergické reakce progredující do anafylaktického šoku |                   | Horečka, porucha hojení ran  |  |
| Poruchy metabolismu a výživy              |  |  |   | Diabetes mellitus |  |  |

Hlášeny byly rovněž následující nežádoucí účinky, ale jejich frekvence nebyla dosud stanovena: pneumonie způsobená *Pneumocystis jirovecii* (včetně reverzibilních případů), úmrtí plodu, poškození plodu, potrat.

### ***Systémová orgánová toxicita***

#### ***Lymfom***

U pacientů podstupujících terapii nízkými dávkami může dojít k rozvoji maligního lymfomu, který však může po skončení terapie methotrexátem ustoupit a nemusí být proto nutné zahajovat cytotoxickou léčbu. Pokud lymfom neustoupí, je třeba nejprve ukončit terapii methotrexátem a zahájit vhodnou léčbu.

#### ***Hematologická***

Methotrexát může potlačovat krvetvorbu a způsobovat anémii, aplastickou anémii, pancytopenii, leukopenii, neutropenii a/nebo trombocytopenii. Methotrexát je nutné podávat opatrně pacientům s malignitami a dalšími faktory, které ovlivňují krvetvorbu. Nádorová onemocnění mají být methotrexátem léčena pouze, pokud potenciální přínosy převáží riziko myelosuprese.

#### ***Plice***

Plicní onemocnění způsobené methotrexátem, včetně akutní a chronické intersticiální pneumonitidy, je potenciálně nebezpečnou komplikací, která se může objevit kdykoli během léčby. Tento nežádoucí účinek byl hlášen při nízkých dávkách a není vždy zcela reverzibilní. Byly hlášeny případy úmrtí. Znamky plicního poškození nebo příznaky jako je suchý neproduktivní kašel, horečka, bolest na hrudi, dyspnoe, hypoxemie a infiltráty patrné na rentgenovém snímku plic, nebo nespecifická pneumonitida, objevující se v souvislosti s léčbou methotrexátem, mohou naznačovat potenciálně závažné poškození a vyžadují ukončení léčby a pečlivé vyšetření. Změny na plicích se mohou objevit při jakékoli dávce. Je nutné vyloučit možnost infekce (včetně pneumonie).

#### ***Gastrointestinální***

Pokud se objeví zvracení, průjem nebo stomatitida s následnou dehydratací, musí být terapie methotrexátem ukončena do doby, než se pacient zotaví. Může se objevit hemorrhagická enteritida a úmrtí z důvodu perforace střeva. Methotrexát musí být používán s velkou opatrností u pacientů s peptickými vředy nebo ulcerózní kolitidou. Stomatitidě lze předcházet nebo ji zmírňovat používáním ústní vody s obsahem kyseliny folinové.

#### ***Játra***

K methotrexátu se váže potenciální riziko akutní hepatitidy a chronické hepatotoxicity (fibróza a cirhóza). Chronická toxicita je potenciálně fatální a objevuje se často po dlouhodobém podávání (obecně po 2 a více letech) a po celkové kumulativní dávce vyšší než 1,5 g. Ve studiích s pacienty s psoriázou byla hepatotoxicita úměrná kumulativní dávce a byla potencována alkoholismem, nadváhou, diabetem a věkem.

Po léčbě methotrexátem se často objevuje přechodné zhoršení hladin jaterních enzymů, které obvykle nevyžaduje úpravu léčby. Existující abnormální hladiny jaterních enzymů a/nebo snížení hladiny sérového albuminu mohou naznačovat významnou hepatotoxicitu.

Methotrexát způsobil reaktivaci hepatitidy B a exacerbaci hepatitidy C, v některých případech fatální. Některé případy reaktivace hepatitidy B se objevily až po ukončení léčby methotrexátem. U pacientů s hepatitidou B nebo C v anamnéze mají být provedeny klinické a laboratorní testy k zjištění výskytu jaterního onemocnění. Na základě těchto vyšetření může být léčba methotrexátem pro některé pacienty nevhodná.

V případě poruchy funkce jater může docházet ke zhoršení nežádoucích účinků methotrexátu (obzvláště stomatitidy).

#### *Ledviny*

Methotrexát může způsobovat poškození ledvin, což může vést k akutnímu selhání ledvin. Renální funkce mohou být po vysokodávkové terapii zhoršeny do té míry, že je inhibována exkrece methotrexátu, což může vést k systémové toxicitě methotrexátu. Aby se předešlo selhání ledvin, doporučuje se alkalizace moči a adekvátní přísun tekutin (alespoň 3 l/den). Doporučuje se měření hladiny methotrexátu v séru a funkce ledvin.

#### *Kůže*

Během několika dnů po perorálním, intramuskulárním, intravenózním nebo intratekálním podání jedné nebo opakovaných dávek methotrexátu byly hlášeny závažné, v některých případech fatální kožní reakce, včetně toxické epidermální nekrolýzy (Lyellův syndrom), Stevensova-Johnsonova syndromu a erythema multiforme. Radiační dermatitida a spálení sluncem se můžou během podání methotrexátu zhoršit.

#### *CNS*

Po intravenózní léčbě methotrexátem u pacientů po kraniospinální radioterapii byly hlášeny případy leukoencefalopatie. Závažná neurotoxicita, často se manifestující jako generalizované nebo fokální záchvaty, byla hlášena s neočekávaným nárůstem frekvence u dětí s akutní lymfoblastickou leukémií léčených středně vysokými dávkami intravenózního methotrexátu (1 g/m<sup>2</sup>). U symptomatických pacientů byly na rentgenových snímcích často patrný leukoencefalopatie a/nebo mikroangiopatické kalcifikace.

Chronická leukoencefalopatie byla také hlášena u pacientů léčených opakovanými vysokými dávkami methotrexátu společně s kyselinou folinovou, a to i bez souběžné kranioální radioterapie. Ukončení léčby methotrexátem nevedlo vždy k úplnému zotavení. Leukoencefalopatie byla také hlášena i u pacientů léčených tabletami methotrexátu.

U pacientů podstupujících léčbu vysokými dávkami byl pozorován výskyt jednoho přechodného akutního neurologického syndromu. Projevy tohoto neurologického syndromu mohou zahrnovat abnormální chování, fokální senzomotorické příznaky, včetně přechodné slepoty a abnormálních reflexů. Přesná příčina je nejasná.

Případy neurologických nežádoucích účinků od bolesti hlavy až po paralýzu, kóma a příhody podobné cévní mozkové příhodě, byly hlášeny především u dětí a dospívajících léčených souběžně cytarabinem.

#### *Intratekální terapie*

Subakutní neurotoxicita je po ukončení léčby methotrexátem obvykle reverzibilní.

|                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| <b>Třídy orgánových systémů</b> | <b>Časté (&gt; 1/100)</b> |
|---------------------------------|---------------------------|



|   |  |
|---|--|
| Poruchy centrálního a periferního nervového systému | Bolest hlavy, chemická arachnoiditida, subakutní neurotoxická, nekrotizující demyelinizační leukoencefalopatie |
| Gastrointestinální poruchy                          | Nauzea a zvracení  |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace           | Horečka  |

*Chemická arachnoiditida*, která se může objevit několik hodin po intratekálním podání methotrexátu, je charakterizovaná bolestí hlavy, bolestí zad, ztuhnutím šíje, zvracením, horečkou, meningismem a pleocytózou v mozkomíšním moku podobnou jako u bakteriální meningitidy. Arachnoiditida obvykle během několika dní odezní.

*Subakutní neurotoxická*, běžná po často opakovaném intratekálním podání, postihuje především motorické funkce v mozku nebo míše. Může se objevit paraparéza/paraplegie s postižením jednoho nebo více míšních nervových kořenů, tetraplegie, cerebelární dysfunkce, paralýza kraniálních nervů a epileptické záchvaty.

*Nekrotizující demyelinizační leukoencefalopatie* se může objevit několik měsíců nebo let po zahájení intratekální terapie. Tento stav je charakterizován progresivním neurologickým zhoršením s pozvolným nástupem, zmateností, podrážděností a ospalostí. V konečném důsledku se může rozvinout těžká demence, dysartrie, ataxie, spasticita, záchvaty a kóma. Tento stav může být fatální. Leukoencefalopatie se objevuje především u pacientů, kterým byla podávána velká množství methotrexátu intratekálně v kombinaci s kraniální radioterapií a/nebo systémově podávaným methotrexátem.

Po intratekálním podání methotrexátu je nutné u pacienta sledovat příznaky neurotoxicity (meningeální zánět, přechodná nebo trvalá paréza, encefalopatie).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Případy předávkování tímto přípravkem se obvykle týkaly perorálního a intratekálního podání, avšak hlášeno bylo i předávkování v souvislosti s intravenózním a intramuskulárním podáním.

Hlášení předávkování při perorálním podání byla často spojena s neúmyslným denním podáním namísto týdenního. Mezi příznaky často hlášené po perorálním předávkování patří příznaky a známky, které se objevují i při farmakologických dávkách, obzvláště hematologické a gastrointestinální reakce jako je leukopenie, trombocytopenie, anémie, pancytopenie, neutropenie, myelosuprese, mukozitida, stomatitida, ulcerace v ústní dutině, nauzea, zvracení, gastrointestinální ulcerace, gastrointestinální krvácení. V některých případech nebyly hlášeny žádné příznaky. V souvislosti s předávkováním byla hlášena i úmrtí. V těchto případech byly hlášeny i stavy jako je sepsa nebo septický šok, selhání ledvin a aplastická anémie.

Nejčastějšími příznaky intratekálního předávkování jsou CNS příznaky včetně bolesti hlavy, nauzey a zvracení, záchvatů nebo křečí a akutní toxické encefalopatie. V některých případech nebyly hlášeny žádné příznaky. Po intratekálním předávkování byly hlášeny i případy úmrtí. U těchto pacientů byla hlášena také cerebelární herniace doprovázející zvýšený intrakraniální tlak a toxická encefalopatie.

### Doporučená léčba

*Léčba antidotem:* Má být podána parenterálně kyselina folinová v dávce minimálně se rovnající dávce methotrexátu a to, pokud je to jen trochu možné, do hodiny. Kyselina folinová je indikována k minimalizaci toxicity a k odvrácení účinků předávkování methotrexátem. Léčba kyselinou folinovou má být zahájena co možná nejdříve. Čím delší je interval mezi podáním methotrexátu a zahájením léčby kyselinou folinovou, tím nižší je účinek kyseliny folinové na potlačení toxicity. Monitorování sérových koncentrací methotrexátu je nezbytné k určení optimální dávky kyseliny folinové a délky léčby.

V případě velkého předávkování může být nutné zajistit hydrataci a alkalizaci moči k prevenci precipitace methotrexátu a/nebo jeho metabolitů v renálních tubulech. Ani standardní hemodialýza ani peritoneální dialýza nezvyšují eliminaci methotrexátu. U intoxikace methotrexátem může mít smysl vyzkoušet akutní intermitentní hemodialýzu s použitím vysoce permeabilního dialyzéru.

Intratekální předávkování může vyžadovat intenzivní systémová podpůrná opatření, jako je systémové podání vysokých dávek kyseliny folinové, alkalická diuréza, akutní drenáž mozkomíšního moku a ventrikulární lumbální perfuze.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika: analoga kyseliny listové, ATC kód: L01BA01

Methotrexát je antagonist kyseliny listové s cytostatickým účinkem. Vzhledem k tomu, že má methotrexát vyšší afinitu k enzymu dihydrofolát reduktáze než přirozený substrát, tedy kyselina listová, inhibuje methotrexát konverzi kyseliny listové na kyselinu tetrahydrolistovou. V důsledku toho je inhibována syntéza DNA a tvorba nových buněk. Methotrexát je specifický pro s-fázi. Aktivně proliferující tkáně, jako jsou maligní buňky, kostní dřev, fetální buňky, epitel a buňky a střevní sliznice, jsou na působení methotrexátu obecně nejcitlivější.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po intravenózním podání je maximálních sérových koncentrací methotrexátu dosaženo přibližně po 0,5–1 hodině. Obzvláště při opakovaných dávkách se projevuje velká interindividuální i intraindividuální variabilita. K saturaci perorální absorpce dochází při dávkách nad 30 mg/m<sup>2</sup>. Přibližně polovina absorbovaného methotrexátu je navázána na plazmatické bílkoviny, avšak vazba je reverzibilní a methotrexát snadno difunduje do buněk, přičemž nejvyšších koncentrací je dosaženo v játrech, slezině a ledvinách ve formě polyglutamátu, který zde může přetrvávat po dobu několika týdnů až měsíců. Methotrexát rovněž v menší míře přechází do mozkomíšního moku. Eliminační poločas je přibližně 3 až 10 hodin při terapii nízkými dávkami a přibližně 8 až 15 hodin při terapii vysokými dávkami. Eliminace z plazmy je třífázová a většina methotrexátu je vyloučena v nezměněné formě močí do 24 hodin.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie na zvířatech prokázaly, že methotrexát negativně ovlivňuje fertilitu a že je embryotoxický, fetotoxický a teratogenní. Methotrexát je mutagenní *in vivo* i *in vitro*, ale klinický význam není znám, jelikož studie kancerogenity na hlodavcích poskytly odlišné výsledky. Studie chronické toxicity na myších, potkaních a psech prokázaly toxické účinky ve formě gastrointestinálních lézí, myelosuprese a hepatotoxicity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

## 6.1 Seznam pomocných látek

chlorid sodný  
hydroxid sodný (k úpravě pH)  
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)  
voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

## 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené lahvičky: 18 měsíců.

Lahvička po prvním otevření: použijte okamžitě po prvním otevření.

Po naředění: 24 hodin.

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána po dobu 24 hodin.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by tato doba neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění/rekonstituce neproběhly za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání po naředění, viz bod 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička 2 ml: čirá, skleněná injekční lahvička (USP typ 1), uzavřená šedým pryžovým uzávěrem a oranžovým „flip-off“ víčkem.

Injekční lahvička 20 ml a 40 ml: čirá, skleněná injekční lahvička (USP typ 1), uzavřená šedým pryžovým uzávěrem a levandulově zbarveným „flip-off“ víčkem.

### Velikost balení:

1×2ml injekční lahvička v krabici

1×20ml injekční lahvička v krabici

1×40ml injekční lahvička v krabici

10×20ml injekční lahvička v krabici

10×40ml injekční lahvička v krabici

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Roztok se má před použitím vizuálně zkontrolovat. Použit se může pouze čirý roztok bez viditelných částic.

Injekce methotrexátu se následně může naředit odpovídajícím roztokem, bez konzervačních látek, jako např. roztokem glukózy (5%) nebo roztokem chloridu sodného (0,9%).

S ohledem na zacházení s přípravkem mají být brána v potaz následující doporučení: přípravek má být používán a podáván pouze vyškolenými pracovníky; mísení roztoku má být prováděno pouze na vyhrazených místech, navrhovaných tak, aby byl chráněn personál a životní prostředí (např. laminární boxy); má se používat ochranné oblečení (včetně rukavic, ochrany očí, a pokud je třeba, i masek).

Těhotné zdravotnické pracovnice nesmí s přípravkem Methotrexat Accord zacházet a/nebo jej podávat.

Methotrexát nemá přijít do styku s kůží nebo sliznicí. V případě kontaminace musí být zasažená oblast okamžitě omývána hojným množstvím vody po dobu minimálně deseti minut.

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok musí být zlikvidován. Odpad má být zlikvidován pečlivě ve vhodných samostatných kontejnerech, zřetelně označených dle svého obsahu (protože pacientovy tělesné tekutiny a exkrementy mohou také obsahovat značné množství cytostatik, bylo doporučeno, že se s nimi, a s materiálem jako je například kontaminované ložní prádlo, má zacházet také jako s nebezpečným odpadem). Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky spalování.

Mají být zavedeny adekvátní postupy při náhodné kontaminaci v důsledku rozlití roztoku; expozice personálu cytostatiky má být zaznamenána a monitorována.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Varšava  
Polsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

44/701/12-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. 12. 2012  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. 09. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 11. 2024